

ESSAI

SUR LE

TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE

PAR L'HÉTOL

THÈSE

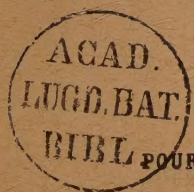
Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 28 Juillet 1900

PAR

A. GUISSET

Né au Malzieu (Lozère), le 26 octobre 1874



POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MONTPELLIER

IMPRIMERIE DELORD-BOEHM ET MARTIAL

Éditeurs du Nouveau Montpellier médical

1900

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. VIALLETON..... DOYEN
HAMELIN (✱)..... ASSESSEUR

PROFESSEURS :

Hygiène.....	MM. BERTIN-SANS (✱)
Clinique médicale.....	GRASSET (✱).
Clinique chirurgicale.....	TEDENAT.
Clinique obstétricale et Gynécologie.....	GRYNFELTT.
Thérapeutique et Matière médicale.....	HAMELIN (✱).
Clinique médicale.....	CARRIEU.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	MAIRET (✱).
Physique médicale	IMBERT.
Botanique et Histoire naturelle médicale.	GRANEL.
Clinique chirurgicale.....	FORGUE.
Clinique ophthalmologique.....	TRUC.
Chimie médicale et Pharmacie.....	VILLE.
Physiologie.....	HEDON.
Histologie.....	VIALLETON.
Pathologie interne.....	DUCAMP.
Anatomie.....	GILIS.
Opérations et Appareils.....	ESTOR.
Microbiologie.....	RODET.
Médecine légale et Toxicologie.....	SARDA.
Clinique des maladies des enfants.....	BAUMEL.
Anatomie pathologique.....	BOSC.

Doyen honoraire : M. MAIRET (✱).

Professeurs honoraires : MM. JAUMES, DUBRUEIL (✱), - PAULET (O. ✱).

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Accouchements.....	MM. PUECH, agrégé.
Clinique ann. des mol. syphil. et cutanées....	BROUSSE, agrégé.
Clinique annexe des maladies des vieillards....	VIRES, agrégé.
Pathologie externe.....	LAPEYRE, agrégé.
Pathologie générale.....	RAUZIER, agrégé.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. BROUSSE.	MM. PUECH.	MM. RAYMOND.
RAUZIER.	VALLOIS.	VIRES.
LAPEYRE.	MOURET.	L. IMBERT.
MOITESSIER.	DELEZENNE.	H. BERTIN-SANS
DE ROUVILLE.	GALAVIELLE.	

MM. H. GOT, *Secrétaire.*

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. CARRIEU, <i>président.</i>		MM. RAUZIER, agrégé.
HAMELIN, <i>professeur.</i>		VIRES, agrégé.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur; qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES REGRETTÉS GRANDS-PARENTS

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Hommage de respectueuse reconnaissance.

A MA FIANCÉE

A. GUISET.

A MES SŒURS JEANNE ET MARTHE

A TOUS MES PARENTS

A. GUISET.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR CARRIEU

A. GUISET.

A MES MAÎTRES

A MES AMIS

A. GUISSET.

AVANT-PROPOS

Sur le point de terminer nos études médicales, c'est avec plaisir que nous consacrons notre dernier acte de scolarité à l'étude d'un sujet, qui, depuis quelques années, nous attirait beaucoup. Pendant notre séjour de quatre années à l'Hôpital mixte Suburbain de Montpellier, comme externe et interne suppléant, frappé du nombre croissant de malades tuberculeux, et de l'impuissance dans laquelle on se trouvait au point de vue thérapeutique, nous suivions avec anxiété les recherches faites pour enrayer le mal. Après l'insuffisance des résultats anciens, fournis par les différentes tuberculines de Koch, et les nombreux essais médicamenteux faits de part et d'autre, la seule ressource semblait résider dans le traitement hygiénique (cure d'air, cure d'altitude balnéothérapie) pour certain cas — pour d'autres (arthropathie tuberculeuse, tuberculose costale, ganglionnaire, testiculaire, etc....) dans le seul traitement chirurgical. — Les lésions internes des organes profonds, et de l'appareil pulmonaire, en particulier, paraissaient devoir échapper, par leur situation même, à toute médication directe. La créosote, le gaiacol, l'iodoforme, l'arsenic, l'iode, l'aniline, le serum artificiel à 7/1000, tour à tour préconisés, restaient sans action, bien appréciable du moins, sur les foyers profonds. (Le cacodylate de soude lui-même ne paraît pas réaliser toutes les promesses qu'on attendait de lui).

Il y a quelques mois encore on en était là, de la médi-

cation antituberculeuse, quand M. Albert Landerer, professeur de chirurgie, médecin en chef de l'hôpital " Charles Olga " à Stuttgart, faisait connaître un médicament nouveau, le cinnamate de soude, encore appelé hétol. Ses observations, résultats de dix-huit années d'études et d'expérimentation (une première monographie intitulée « Traitement de la tuberculose par l'acide cinnamique » avait déjà paru en 1892, relatant les faits observés dix années auparavant), mentionnées dans les différents périodiques, attirèrent notre attention.

C'est une contribution à l'étude de ce médicament que nous soumettons aujourd'hui à votre appréciation.

M. le professeur Carrieu, en nous permettant d'expérimenter sur ses malades, et en acceptant la présidence de notre travail, a continué à nous témoigner la sympathie, qu'il a manifestée à notre égard, depuis que nous avons eu l'honneur d'être externe, et de remplir, à diverses reprises, les fonctions d'interne dans son service : qu'il soit assuré de toute notre gratitude. Nous lui devons la plupart des connaissances médicales que nous possédons : avec lui nous avons appris à nous familiariser avec le malade, et avec la maladie — ; aussi nous lui en garderons toujours une profonde reconnaissance.

Que M. le professeur Tédénat, dont nous avons été l'interne durant six mois, nous permette de lui adresser tous nos remerciements pour ses nombreux conseils et pour l'affection dont il nous a toujours entouré. Son enseignement clair, ses leçons de clinique à la salle d'opération et au lit du malade, toujours basés sur des observations longuement étudiées, et des examens approfondis, nous mettaient d'une façon, humoristique parfois, mais toujours saisissante, en présence du mal et du remède. Nous garderons de lui le meilleur et le plus respectueux souvenir.

Merci également à Messieurs les professeurs, Grasset, Forge, Hédon, Ville, Bosc, Rodet et à Messieurs les professeurs agrégés de Rouville, Rauzier, Vires, Galavielle, Puech et Imbert, dont nous avons toujours suivi les leçons avec intérêt et profit. Interne de M. le professeur de Rouville, nous avons acquis, à son école, une partie de nos connaissances chirurgicales, nous lui en sommes très redevable et plein de reconnaissance.

En terminant, nous adressons enfin tous nos regrets de départ à nos intimes et à nos anciens camarades d'internat.

ESSAI SUR LE TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE

PAR L'HÉTOL

Plan

CHAPITRE I.

Aperçu sur quelques médicaments employés dans le traitement de la tuberculose. (Créosote, gaïacol, arsenic, mercure, etc.)

Indications qui guident Landerer dans la découverte de l'acide cinnamique.

CHAPITRE II.

Provenance et préparation de l'acide cinnamique et du cinnamate de soude.

Effets physiologiques de ce sel.

Effets thérapeutiques.

CHAPITRE III.

Technique opératoire.

Etude chimique du médicament.

Injectons intra-veineuses (leurs avantages, leurs inconvénients).

Injectons sous-cutanées (ses avantages, ses inconvénients).

Symptômes subjectifs locaux et généraux pendant et après l'injection.

CHAPITRE IV.

Etude expérimentale et clinique du cinnamate de soude.

Expérimentation sur le lapin.

Action sur l'homme.

Indications et contre-indications.

Observations.

CONCLUSIONS.

CHAPITRE PREMIER

Si l'on voulait, en chercheur curieux de statistique, dresser la liste des maladies les mieux connues, la tuberculose paraîtrait tout d'abord devoir occuper une des premières places dans les premiers rangs. Son étiologie, sa pathogénie, ses symptômes, son évolution, son anatomie pathologique, sont choses entièrement connues après les immortels travaux de Laënnec, Villemin et Koch. Plus rien, semble-t-il, ne peut être dit à ce sujet ; ces trois grands noms, représentants des trois principales étapes de l'histoire de cette affection, ont presque suffi à nous la faire connaître dans ses moindres détails.

Pour le traitement seul, nous en avons été réduit jusqu'à présent à des conjectures et aux errements du début ; aussi voyons-nous, à chaque nouvelle découverte, des efforts nouveaux être tentés : le nombre incalculable de médicaments essayé contre la tuberculose en est la meilleure preuve ; mais il est aussi la manifestation d'une impuissance thérapeutique malheureusement trop réelle. Tour à tour, cliniciens et thérapeutes cherchent à s'attaquer aux lésions d'abord, au bacille ensuite ; tous leurs efforts restent vains : la plupart de leurs essais sont sans résultats : c'est alors, qu'après avoir épuisé presque tout l'arsenal pharmaceutique, un revirement semble se produire. La tendance, très accusée dans ces vingt dernières années surtout, à diriger les malades tuberculeux vers les sanatoria et à les traiter par l'hygiène, la cure d'air et la cure d'altitude indique bien ce mouvement ;

quelques médicaments, cependant, parmi ceux qui semblaient être le plus efficaces, sont conservés ou mis à l'essai. M. le professeur Landerer lui-même en découvre un nouveau à action toute spéciale : c'est de ce dernier que nous allons nous occuper uniquement, après avoir rédigé une note sommaire sur ceux qui sont encore de nos jours le plus en usage.

Créosote. — La créosote, d'abord, n'a pas une composition fixe ; le dosage en devient par conséquent très difficile. Les expériences de Bouchard sur le lapin démontrent, il est vrai, d'une façon irréfutable, son action sur les processus tuberculeux en faisant l'antisepsie du poumon ; mais elle semble agir surtout sur le sérum sanguin en donnant à ce dernier un pouvoir agglutinant à l'égard du bacille de Koch. (Arloing. Acad. des Sc. 31 mai 1898). En somme, elle ne tue pas le bacille de Koch, mais elle provoque une réaction générale de l'organisme due, peut-être, comme le pensent Kocher et Seifert, à la neutralisation des toxalbumines secrétées par les bacilles. La créosote n'a donc pas une action spécifique sur le bacille : elle n'agit que par voie indirecte. Elle ne semble pas non plus exercer une action locale quelconque au niveau des lésions. En outre, un grand inconvénient résulte de son mode d'administration — elle débilite l'estomac du tuberculeux, qu'il est très utile de ménager. Prise en injections sous-cutanées, c'est-à-dire en dissolution dans l'huile, elle exige, du malade et de l'opérateur comme dit Burlureau, (Soc. de Thér. Séance du 11 janvier 1899) une patience extrême ; ces injections peuvent durer deux heures ; il est de toute nécessité que l'opérateur reste tout le temps auprès du malade.»

Gaiacol. — Le gaiacol est mieux toléré par l'organisme. Il diminue les quintes de toux, rend l'expectoration plus facile et moins abondante, transforme les crachats. Sous son influence

l'état général s'améliore, mais son action semble plutôt, porter sur les microbes associés aux bacilles de Koch — par conséquent il agit plus comme désinfectant que comme agent spécifique ou modificateur des lésions préexistantes.

Quoique mieux toléré par l'organisme que la créosote, son absorption par les voies rectales et stomacales expose à peu près aux mêmes inconvénients que la créosote.

Bi-iodure de Mercure. — Le bi-iodure de mercure vanté par Rueff et Miquel (1888), pris en solution dans l'eau alcalinisée n'a point fait ses preuves.

Il en est de même des indications de Dubois concernant le bichlorure de mercure au 1/1000 (1899).

Pour ce qui est des *iodures* et de l'*iodure de potassium* en particulier, nous nous en rapportons aux décisions de G. Sée, Nothnagel, Rossbach, Landouzy, Stiicker, Vetleser, qui proscrivent d'une façon formelle leur emploi dans la tuberculose (Manquat, tome I, page 105).

Les solutions et inhalations d'*hydrogène sulfuré* diminuent et arrivent à tarir les sécrétions bronchiques; de purulentes elles deviennent muqueuses; mais ainsi que l'a prouvé G. Sée (Phtisie bacillaire des poumons. Paris 1884, pag. 528), les râles humides crépitants et sous-crépitaⁿts, les gargouillements persistent. Il n'y a pas de modification dans les signes d'inflammation péri-tuberculeuse. Les eaux sulfureuses froides font en outre de la congestion et prédisposent aux hémoptysies. Leur action semble limitée à l'élément catarrhal et être nulle sur le bacille et les lésions qu'il détermine.

L'iodoforme, lui-même, si actif sur le bacille du choléra asiatique, le streptococcus pyogenes, le streptococcus pyogenes albus, le staphylococcus aureus, le streptococcus de l'érysipèle, semble n'avoir qu'une influence précaire sur le virus tuberculeux. Écoutons plutôt Manquat (Traité de thérapeutique, tome I,

pag. 207). « En principe, l'iodoforme a des effets marqués sur les processus tuberculeux : on pouvait penser qu'il affectait une action spéciale sur le virus tuberculeux, mais des tubercules pulmonaires frais, broyés avec cinq fois leur volume d'iodoforme et inoculés ont donné des résultats positifs ; la marche de la tuberculose n'a pas été influencée. (Roverig, Baumgarten, Troje, Tangl, etc.) De même l'iodoforme n'a pas d'action constante sur les toxines de la tuberculose (Venturi). De plus, dissous dans l'huile d'olive, il tue le bacille en trois jours ; en suspension dans la glycérine, en 14 jours ; à l'état sec en trois semaines seulement (Troje et Tangl.). L'iodoforme ne peut donc que modifier la virulence du bacille qui provoque alors une maladie expérimentale atténuée. D'autre part, on lit dans Landerer (Tr. de la tuberculose pour l'acide cinnamique, page 13). « Dans le traitement des processus tuberculeux ouverts, l'iodoforme m'a peu satisfait. Il n'empêche nullement les récidives tuberculeuses, pas plus qu'il ne supprime le mauvais aspect des granulations tuberculeuses, leur mollesse, ni l'enduit croupal. »

Les résultats fournis par ce médicament sont donc peu favorables. En outre, il faut tenir compte de l'intoxication facile, qu'on observe si fréquemment dans les pansements de plaies ouvertes, et qui est due à l'absorption rapide de l'iodoforme ; lorsque on l'emploie en injections sous-cutanées, la rapidité de cette absorption est encore augmentée.

Arsenic. — Vu les effets thérapeutiques obtenus par l'usage de l'arsenic dans les différentes affections dues à une dénutrition des tissus et à une dyscrasie sanguine telle que l'anémie, l'anémie pernicieuse progressive, la chlorose, on devait nécessairement penser à l'emploi de ce médicament dans le traitement de la tuberculose.

Aussi, malgré les opinions pessimistes de Rossbach et de Nothnagel, G. Sée s'en fait-il l'ardent défenseur (phtisie bacil-

laire, pag. 481). D'après lui, l'arsenic agit dans la phtisie : 1° En donnant aux tissus modifiés dans leur structure une résistance particulière au bacille tuberculeux ; 2° en relevant l'état général par diminution des phénomènes de désassimilation ; 3° en diminuant l'oppression pulmonaire et cardiaque dont sont si souvent atteints les malades tuberculeux. Le cacodylate de soude, à base d'arsenic, agit de la même façon. Le seul avantage réel de ce nouveau sel vient de sa composition chimique, qui le rend plus facilement assimilable, et qui permet d'employer des doses d'arsenic plus considérables.

Ainsi donc, simple diminution dans l'intensité des phénomènes morbides, caractéristiques de la tuberculose, voilà le but actuellement atteint. Les avons-nous totalement enravés ? Non.

Jusqu'ici, en effet, nous voyons la plupart de ces médicaments être essayés contre les lésions constituées et anciennes ; ne serait-il pas préférable de chercher à se rendre maître du bacille cause de ces lésions, ou du moins de chercher à limiter surtout dès le début son influence désorganisatrice en provoquant autour de lui une zone inflammatoire de réaction et de réorganisation cicatricielle, de faire en un mot de la sclérose. L'alcool agit ainsi, les viandes crues et le suc musculaire ont le même rôle ; n'y aurait-il pas un médicament nouveau capable d'atteindre ce but ?

Deux voies s'offraient donc :

La première, pleine de difficultés, et sans espoir après les mémorables recherches de Koch sur les sérums antituberculeux ; la seconde, encore ouverte à l'initiative des cliniciens. C'est vers celle-ci que Landerer dirigea ses efforts :

Observateur attentif du mode de guérison des plaies tuberculeuses ouvertes, son premier but fut d'imiter la nature dans son mode de guérison et, comme il le dit lui-même, de provoquer artificiellement une inflammation devant aboutir à une cicatrice. Il eut d'abord l'idée d'employer les inflammations dues

à l'introduction dans l'organisme de préparations bactériennes. Les dangers courus par les malades le firent reculer.

C'est alors qu'il s'adressa aux composés chimiques et principalement à ceux solubles dans l'eau : tels que sublimé, acide phénique ; leur facile absorption le décida à les mettre de côté ; aux dangers d'intoxication s'ajoutait encore leur diffusibilité à travers l'organisme tout entier, sans action locale prédominante.

Il fut ainsi conduit à lancer dans le torrent circulatoire des substances antiseptiques difficilement solubles : grâce à cette dernière propriété, on pouvait non seulement éviter l'action nocive du médicament, mais espérer atteindre un résultat pratique : transport de ces éléments au niveau des lésions tuberculeuses, antiseptic lente, mais continue des foyers, réaction totale consécutive.

On sait, en effet, d'après les recherches de Conheim, Ponfick, Landouzy, que tout élément antiseptique à l'état d'extrême division, injecté dans les vaisseaux d'un animal sain a une tendance très accusée à se porter dans le foie, la moëlle des os, la rate, etc. Cette localisation est encore plus évidente dans les cas où l'on a affaire à un animal malade ; mais les points, sièges d'une lésion quelconque, sont, dans ce cas, les centres d'attraction très manifestes des matières injectées.

Partant de cette idée, Landerer s'adressa successivement à l'iodoforme, au sous-nitrate de bismuth, à l'acide salicylique, à l'oxyde de zinc ; il n'obtint que peu de résultats.

« J'eus alors, dit-il, (*Münchener medicinische Wochenschrift*) l'occasion d'apprécier le baume du Pérou comme un excellent antituberculeux. Employé en inhalations et à l'intérieur, il manifeste parfois une certaine efficacité contre les processus tuberculeux des voies aériennes ; mais il n'y a que les processus extérieurs qui soient accessibles à ce traitement. Pour atteindre aussi les foyers tuberculeux internes avec ce médicament qui ne semblait agir que par un contact intime et persistant, je dus procéder d'une autre façon. »

Partant de l'idée des abcès métastatiques et des embolies bactériennes, il songe à produire expérimentalement des embolies médicamenteuses; «le torrent sanguin a enlevé les bacilles de l'endroit où ils étaient développés et les a portés au point où s'est alors formée la nouvelle localisation, le nouveau foyer tuberculeux, le torrent sanguin ayant apporté les bacilles, ne pourrait-il aussi porter les agents curatifs à l'endroit affecté.»

Tel est le germe de l'idée des injections intra-veineuses.

Restait à résoudre la question concernant la préparation de la matière à injecter. Deux choses ici étaient à considérer : 1° La grosseur des éléments corpusculaires, qui ne devaient pas dépasser le diamètre des capillaires sanguins ; 2° leur état de dissolution, ne leur permettant pas de s'agglutiner et de déterminer ainsi des thromboses. Les émulsions ici étaient seules indiquées :

C'est ainsi que Landerer expérimenta tout d'abord avec une émulsion de Baume du Pérou avec la solution physiologique de chlorure de sodium à 7/1000, alcalinisée par l'hydrate de sodium comme excipient. Sur 1000 de ces injections intra-veineuses faites sur les lapins, et plus de 200 faites sur l'homme, trois seulement donnèrent lieu à une oppression modérée, due à une gêne par thrombose dans la circulation.

La viscosité de l'émulsion pouvait seule être en cause, les granulations de l'émulsion paraissant tout à fait petites, comparées aux globules sanguins : une enveloppe gommeuse formait en effet une capsule autour de chaque élément de l'émulsion et permettait ainsi l'accolement de ces éléments à la paroi des vaisseaux traversés.

Landerer fait alors une nouvelle émulsion avec du jaune d'œuf comme excipient. La division des corpuscules de baume atteint un tel degré que dix à quinze d'entre eux égalent à peine en grosseur le volume d'un globule rouge sanguin.

Quelques inconvénients existant encore : de fortes douleurs

accompagnaient chaque injection, grande difficulté pour obtenir des émulsions à éléments suffisamment ténus. Landerer se livra à de nouvelles études.

CHAPITRE II

Ici une nouvelle phase commence dans l'histoire de ce médicament.

Landerer extrait du Baume du Pérou l'*acide cinnamique* et s'en sert pour la première fois en août 1890. Voici la *composition* du baume d'après Tappeiner.

Acide cinnamique ($C^6H^5.CH=CH.COOH$).	10 %
Ether benzil-cinnamique	50 à 60 %
Résine ,	30 %

Cet acide se rencontre encore dans quelques espèces de benjoin, dans le styrax et dans le baume de Tolu.

Préparation. - On l'extrait du styrax par décoction dans une solution alcaline ; et on précipite au moyen de l'acide chlorhydrique. Mais eu égard aux difficultés éprouvées pour obtenir une émulsion assez fine de cet acide, et vu son état d'alcalinité presque toujours insuffisant, Landerer dut, à la suite de quelques accidents, abandonner cette nouvelle préparation. C'est alors qu'il songea à l'emploi des solutions aqueuses, des sels de cet acide, solution dont il s'est servi dans ses expériences depuis le printemps de 1893.

EFFETS PHYSIOLOGIQUES

L'action physiologique de l'acide cinnamique est due en grande partie à ses propriétés chimiotaxiques. Toute injection de cinnamate de soude ainsi que l'ont démontré les recherches de

Richter et de Spiro en Allemagne et celle de Landouzy en France (étude sur les injections des sérums et toxines), détermine dans les vaisseaux un appel considérable de globules blancs. Examinés au microscope, ces globules apparaissent avec une structure notablement modifiée : ils sont plus grands qu'à l'état normal, bourrés de granulations de cinnamate, qui au bout de peu d'instant s disparaissent entièrement de la circulation ; les globules blancs par contre s'accumulent dans les capillaires, en se juxtaposant simplement et sans contracter d'adhérence : le courant sanguin les sépare ainsi plus facilement.

L'explication de ces phénomènes biologiques nous entraînerait trop loin : constatons seulement que par ses effets l'acide cinnamique se rapproche de certains alcaloïdes végétaux, l'acide malique par exemple. Landerer a montré en outre que, pour produire cette leucocytose, des doses assez fortes d'acide cinnamique sont nécessaires ; les solutions à 0,5 % n'ont donné en effet aucun résultat, tandis que celles à 1 % ont fourni des résultats positifs dans 30 % environ des cas considérés.

Quant à l'intensité de cette leucocytose et à l'origine des leucocytes, nous ne pouvons mieux faire que de résumer les expériences de Landerer lui-même.

Intensité de la leucocytose.

27 juillet 1892.

Méthode de Thomas Zeiss — liquide dissolvant : une solution à 5 % de sulfate de sodium.

Lapin gris.

Rapport des globules blancs avec globules rouges. 1:644

9 heures : 0^{re},50 d'une solution d'alcool cinnamique à 5 % sont injectés.

11 heures : rapport des globules blancs aux glo-

bules rouges..... 1:298

12 heures..... 1:243

1 heure.....	1:186
Au bout de 24 heures le rapport était comme....	1:710

28 juillet 1892.

Lapin gris.

Même méthode que ci-dessus.

Rapport des glob. blancs avec les globules rouges.	1:598
9 h. 30. On injecte 0 ^{gr} ,4 de l'émulsion d'acide cinnamique.	
12 h. 30. Rapport comme.....	1:212
1 h. 30.....	1:197

29 juillet 1892.

Rapport à 10 heures du matin.....	1:744
-----------------------------------	-------

Dans un cas de leucémie rapporté encore par Landerer, des injections d'acide cinnamique furent faites pour une lésion tuberculeuse concomitante des sommets. Les injections extravasculaires de 0cm5 d'émulsion d'acide cinnamique firent en 3 heures passer le chiffre des globules blancs de 170,000 à 560,000.

2° Ces leucocytes proviendraient d'après l'auteur des organes lymphoïdes, d'où ils passeraient ensuite dans le sang, altérés par les granulations d'acide cinnamique.

En ceci Landerer s'écarte de Büchner et de Rochner : ces derniers prétendent que cette augmentation de leucocytes se produirait dans le sang lui-même.

Il est probable que les deux thèses peuvent être soutenues. Ardin Delteil et M. le professeur Carrieu ont produit, en effet, une leucocytose intense après des injections de sérum (thèse de Fonsèca, Montpellier 1899) ; cet afflux leucocytaire était dû en partie à une prolifération plus intense des leucocytes du sang, et à leur production momentanément exagérée dans les organes hématopoïétiques.

Landerer montra en outre que les globules rouges ne subissent nullement l'influence des injections d'acide cinnamique. Ni leur

nombre, ni leur structure ne sont modifiés ; le dosage de l'hémoglobine après injection n'a montré aucun abaissement de son taux normal.

Les lamelles sanguines ont paru diminuées, pour reparaître en nombre normal quelques heures après injection.

Voici maintenant deux cas, parmi ceux cités par Landerer, où la numération globulaire a été effectuée chez l'homme :

I. *Tuberculose du poumon et du pied.*

15 avril, 9 heures. Injection de 25 milligr. de cinnamate de soude.

11 heures.	1:522
2.	1:295
6.	1:321

II. *Tuberculose pulmonaire.*

22 avril, 9 heures. Injection de 3 milligr. de cinnamate de soude.

11 heures.	1:389
2.	1:159
5.	1:217

3 avril, pas d'injection.

11 heures.	1:372
2.	1:340
5.	1:402

Chez l'individu sain, Landerer n'observa jamais d'action nocive à la suite d'injection de cinnamate ; cinq cas seulement de néphrite furent constatés sur plus de 600 malades ; encore ces

cas se rapportent-ils à des individus malades depuis longtemps et plus ou moins cachectiques. Ni le cœur, ni le système nerveux n'ont été lésés par l'administration du médicament en question ; d'où Landerer conclut que « l'acide cinnamique doit être considéré comme une substance indifférente à l'égard de l'organisme sain, »

EFFETS THÉRAPEUTIQUES

L'examen microscopique montre que les leucocytes chargés de corpuscules de cinnamate se portent plus particulièrement aux endroits malades, déterminant une réaction inflammatoire. Cette inflammation est bien le signe d'un processus curatif, puisque nous savons que la caractéristique des lésions tuberculeuses est généralement d'être atone..

Autour d'elles, dans la plupart des cas, on n'observe qu'un processus ulcératif avec grande tendance à la désorganisation sans phénomènes réactionnels environnants. La congestion intense, la dilatation vasculaire, la néoformation de capillaires sanguins, la diapédèse et l'apport leucocytaire provoqués par le cinnamate de soude sont au contraire les signes manifestes d'un réveil des forces vitales de l'organisme.

Bien plus, Landerer admet sans fournir de preuves à l'appui que ce sel d'acide cinnamique doit avoir un rapport tout particulier avec le bacille tuberculeux et la toxine qu'il produit. « Il se base, pour cela, sur son action presque unique dans le cas des lésions tuberculeuses, action qui n'a jamais été observée dans d'autres affections (sarcomes, épithéliomes, actinomycose). Ce serait, en somme, comme il le dit lui-même « un antidote de la toxine tuberculeuse ». Le cinnamate de soude se combinerait avec les toxines élaborées pour donner naissance à un produit nouveau, inconnu, sans action sur l'organisme.

En tout cas, Landerer ne lui accorde aucune action immunisatrice.

On peut donc résumer l'action thérapeutique certaine de ce médicament en disant que, sans action directe sur le bacille lui-même, il détermine autour des lésions tuberculeuses (nodules, cavernes, etc.), une zone de sclérose et la néoformation de tissu conjonctif capable de les enkyster, de les pénétrer, et par conséquent de les cicatriser. Tous ces phénomènes sont dus à l'hyperleucocytose première, si manifeste quelquefois qu'elle se traduit par l'expectoration, sous forme de cylindres ou moules bronchiques, de globules blancs pris dans une trame ou dans des exsudats fibrineux. Ce fait s'est produit chez notre malade de la salle Combal, n° 19, sous l'influence d'une médication trop active peut-être, ou trop longtemps continuée.

CHAPITRE III

Technique opératoire

Avant d'entrer dans le détail de la technique opératoire, nous devons dire tout d'abord que nous avons employé, chez les deux malades cités dans nos observations, l'injection sous-cutanée et non intra-veineuse. Nous donnerons plus loin la raison de notre choix. Les résultats ont d'ailleurs été identiques à ceux de Landerer.

Dans l'exposé du procédé opératoire, nous considérerons d'abord le médicament au point de vue de son état de dilution et de pureté ; puis, nous nous occuperons des injections intra-veineuses et sous-cutanées, de leurs avantages et de leurs inconvénients, pour terminer enfin par un aperçu sur les symptômes locaux et généraux pendant et après l'injection.

L'hétol dont nous nous sommes servi provient de la maison Kalle et C^{ie}, à Briebrich, sur le Rhin, c'est le même que celui employé par Landerer. N'ayant point trouvé dans les revues françaises des renseignements sur ce médicament, nous ne ferons que reproduire ceux donnés par le professeur Landerer, dans son livre du *Traitement de la tuberculose*, chapitre II, page 68.

« L'acide cinnamique se présente sous la forme d'une poudre absolument incolore, grossièrement cristallisée. Vue au microscope, elle offre surtout une forme cristalline rhomboïdale. Difficilement soluble dans l'eau froide, elle se dissout facilement dans l'eau bouillante, dans l'alcool, dans les huiles grasses, sous

l'influence de la chaleur, sans colorer la solution. Un acide cinnamique non absolument incolore se dissolvant « difficilement, incomplètement, dans l'eau chaude, dans l'alcool, dans l'huile, et donnant une solution colorée, n'est pas propre aux usages thérapeutiques.

Le cinnamate de soude se prépare au moyen de l'acide cinnamique : on fait bouillir pour cela dans de l'eau les quantités convenables d'acide cinnamique et de carbonate de sodium. Le cinnamate de soude, ou hétol, se présente sous la forme d'une poudre cristalline d'un beau blanc, très stable et pouvant être conservée en flacons colorés bien clos que fournit la maison indiquée ci-dessus.

Le cinnamate de sodium se dissout dans l'eau chaude dans la proportion de 1 : 20. Une solution plus concentrée que cette solution à 5 ‰, laisse précipiter une partie du sel. La stérilisation détermine dans cette solution à 5 ‰ un léger précipité de cinnamate de sodium ; on doit donc remplacer l'eau qui s'évapore ou bien, en général, se servir d'une solution un peu plus faible, d'une solution à 4 ‰.

Les solutions que j'emploie le plus souvent sont la solution à 1 ‰ et la solution à 5 ‰, elles doivent avoir une réaction neutre ou plutôt un peu alcaline. La solution récemment préparée doit donc être toujours examinée au point de vue de sa réaction. Les solutions à réaction acide seront absolument rejetées. On peut les rendre neutres en les faisant bouillir de nouveau avec du bicarbonate de sodium. Une réaction fortement alcaline ne conviendrait pas non plus.

On peut faire dissoudre le cinnamate de soude dans l'eau distillée, ou mieux, dans une solution chloruro-sodique physiologique (0,7 ‰). »

« Il convient, avant d'employer la solution, et si le pharmacien ne l'a déjà fait, de la filtrer à travers du papier de Suède et puis de la stériliser.

La solution supporte bien la stérilisation. — La première fois, elle doit être stérilisée au moins durant cinq minutes, c'est-à-dire qu'elle doit séjourner pendant cinq minutes dans un bain d'eau bouillante, le flacon étant muni d'un tampon d'ouate. Si la solution doit être transportée, le bouchon de verre doit aussi, bien entendu, être stérilisé.

Plus tard, c'est-à-dire quand la solution a été stérilisée, il suffit de la faire bouillir pendant 3 minutes environ dans le même verre et avec le même tampon.

La solution de cinnamate de sodium se stérilise plus facilement et reste plus longtemps stérilisée que la solution chloruro-sodique et l'eau distillée, pour lesquelles une stérilisation d'une durée de 5 minutes ne suffit pas. Bien que le pouvoir antiseptique de la solution soit presque nul, le cinnamate de sodium paraît cependant être une mauvaise solution nutritive.

Il est bon de conserver le cinnamate de sodium dans des flacons colorés, parce que la solution devient peu à peu opalescente à la lumière. Cette altération est-elle préjudiciable ? Je l'ignore ; en tous cas je n'emploie plus de pareilles solutions troubles. »

Passons maintenant à l'étude des injections :

L'injection intra-veineuse, très en honneur en Allemagne, présente, dans le cas particulier qui nous occupe, quelques avantages. A la dissémination plus facile des principes injectés, s'ajoute encore la rapidité des effets à obtenir. Le médicament se trouve ainsi englobé immédiatement par les leucocytes et porté directement au niveau des lésions sur lesquelles il doit agir. Tous les intermédiaires étant supprimés, on doit donc être plus sûr de son mode d'action, et on se trouve dans les conditions les plus favorables pour compter sur son efficacité.

Quant aux inconvénients de cette méthode, ils sont multiples : L'introduction de l'air dans les vaisseaux n'est pas un fait aussi rare que semble l'admettre le professeur Landerer : Sans être une

contre-indication absolue, c'est un danger de plus qu'on fait courir au malade.

Le praticien lui-même est obligé de se donner beaucoup plus de peine. A l'antisepsie complète de la région sur laquelle il doit opérer, antisepsie qui doit être renouvelée à chaque injection, s'ajoute encore l'antisepsie des mains de l'opérateur et des instruments qui doivent lui servir. Ces précautions qui demandent beaucoup de temps pour être bien prises le mettront seules à l'abri de l'abcès et de la phlébite possibles.

Il faut, en outre, une instrumentation qu'on ne pourra pas toujours avoir sous la main : D'après Landerer lui-même, voici les objets utiles :

1° Une bande de caoutchouc de 1 m. à 1 m. 50 de longueur, pouvant être lavée, ou mieux une bande un peu plus forte de Martin, ou une bande d'Essmarch ;

2° De l'éther sulfurique et une solution de sublimé à 0,5 % ;

3° Ouate dégraissée, stérilisée, gaze au sublimé ou à l'iodoforme : bande de 1 mètre de long sur 8 cent. de large ;

4° Une seringue de Pravaz, un certain nombre de canules fines, convenablement choisies (n° 15-12) récemment effilées ;

5° Alcool rectifié, 80 %, solution chloruro-sodique à 0,7 % stérilisée, ou eau stérilisée ;

6° Diverses capsules de Pétri ; une avec alcool à 8 % dans laquelle sont les canules ; une autre avec solution chloruro-sodique physiologique, stérilisée, dans laquelle est la seringue ;

7° Un vase avec eau stérilisée ou solution chloruro sodique physiologique stérilisée.

Nous plaçant au point de vue pratique, considérant le médecin non plus à l'hôpital, mais dans sa clientèle, à la ville ou à la campagne, nous nous demandons maintenant s'il lui est facile de réaliser toutes les conditions requises pour mettre son malade à l'abri de tout danger. Combien en outre y a-t-il d'étudiants qui aient eu l'occasion, durant leur stage hospitalier, de faire des

injections intra-veineuses ? On peut donc se demander si dans ce cas leur savoir serait suffisant ; sans être une opération extrêmement délicate, cette opération demande, à notre avis, une certaine habileté et surtout une expérience qu'il est difficile, sinon impossible, à l'étudiant d'acquérir.

C'est pour toutes ces raisons que, sans proscrire, bien entendu, l'injection intra-veineuse, nous ne l'avons pas utilisée.

D'ailleurs l'injection sous-cutanée nous a donné de bons résultats ; facile à faire, elle ne demande de la part du médecin qu'un peu de prudence ; l'antisepsie demande beaucoup moins de soins.

La seringue de Strauss, très facile à stériliser, et seule utile dans la circonstance, permet de pratiquer l'injection au domicile même du malade, sans danger et dans tous les milieux. Quelques gouttes d'éther, un tampon de coton hydrophile, sont suffisants pour déterger la peau de la région où doit se faire l'injection. Ce sont les seules précautions que nous ayons prises dans les nombreuses injections que nous avons eu à faire ; et jamais nous n'avons observé d'accidents d'aucune sorte. On agit, il est vrai, avec moins de sûreté au sujet de la répartition du liquide à injecter ; les résultats obtenus nous permettent cependant d'affirmer que le médicament a agi sans provoquer aucun accident sur les organes sains, et cela avec les mêmes doses employées par M. le professeur Landerer.

Comme lui, nous avons débuté par de petites doses, correspondant à un demi-milligramme de cinnamate de soude, pour nous élever insensiblement à 25 et 30 milligrammes. Dans un cas, nous avons observé une légère élévation de la température ; mais nous reviendrons sur ce sujet dans le chapitre suivant en parlant des indications thérapeutiques. Autant que possible, nos injections ont été faites tous les deux jours, la disparition de la leucocytose se produisant, d'après Landerer, au bout de 30 à 48 heures. Nous les faisions généralement le matin, après la

visite des salles, c'est-à-dire vers onze heures. Quant à l'augmentation des doses, nous nous sommes uniquement basé sur l'état du malade et sur sa sensibilité plus ou moins grande au médicament.

Nos deux malades n'ont jamais eu une température élevée : nous nous en sommes toujours tenu aux deux températures du matin et du soir prises à 6 heures et à 4 heures.

Le repos au lit ou sur un canapé, conseillé par Landerer, surtout pendant la période première des injections, n'a pas été — nous devons le dire — rigoureusement observé, les nécessités du service hospitalier et l'absence de pavillons spéciaux aux tuberculeux rendaient cette mesure trop rigoureuse au malade.

Symptômes Subjectifs locaux et généraux

a) *Pendant l'injection.* — Les malades soumis à notre traitement n'ont jamais éprouvé de douleurs vives pendant l'injection, mais bien plutôt une sensation de tension à l'endroit de la région où l'on opérait.

Rien à signaler non plus du côté de l'état général, si ce n'est une légère augmentation des contractions cardiaques mise sur le compte de l'émotivité des sujets en traitement.

b) *Après l'injection.* — Nous n'avons jamais observé ni de la rougeur, ni un empâtement quelconque, pas de douleur même à la pression. Nos injections sous-cutanées de cinnamate ont toujours très bien été tolérées.

Tout ceci plaiderait encore en faveur de l'injection sous-cutanée, l'injection intraveineuse de Landerer ayant provoqué quelques troubles que nous signalons ci-dessous.

Symptômes locaux : Douleur tout à fait insignifiante au moment de l'injection, comme dans les injections sous-cutanées faites avec un médicament non irritant ; cette douleur disparaît complètement au bout d'un quart d'heure à une demi-heure ; et

lorsque, trois heures après environ, on a enlevé la bande, le bras est de nouveau apte au travail.

Si l'injection a été faite à côté de la veine, il se produit un œdème accompagné d'une douleur modérée qui dure un à deux jours; mais les fonctions du bras ne s'en ressentent qu'à peine ou même pas du tout.

Symptômes généraux, a) *Immédiatement après l'injection*: Le plus souvent, pas de réaction appréciable; parfois cependant une légère lassitude, qui dure environ une demi-heure, et à laquelle succède une certaine excitabilité. Si une dose relativement élevée a été rapidement introduite dans la circulation, la malade éprouve une demi-minute environ après l'ablation de la bande élastique, une certaine sensation de pression et de chaleur dans la tête (tout à fait semblable à celle qui succède à l'inhalation du nitrite d'amyle); de plus, une sorte de sensation spasmodique dans le corps, analogue à celle que provoque un coup appliqué sur l'estomac; ces symptômes avaient entièrement disparu au bout de quelques minutes.

c) *Pendant la durée du traitement, en général*: Légère excitabilité psychique; sommeil tardif, mais bon d'ailleurs; sentiment vague de « plénitude » dans tout le corps. Ces symptômes dépendent-ils, en général, de l'action de l'acide cinnamique ou de la maladie? C'est ce qui ne peut être absolument décidé.

D'après Mann (*Médecine infantile* fév. 1900), les signes subjectifs sont encore plus nets: ce sont tous les signes de l'amélioration que procure ordinairement aux tuberculeux le traitement hygiénique et climatérique, sauf que, dans le cas présent, ces signes se produisent plus rapidement.

CHAPITRE IV

Etude expérimentale et clinique du traitement par l'acide cinnamique.

Des circonstances indépendantes de notre volonté ne nous ont pas permis, comme nous l'aurions voulu, de nous livrer nous-même à une expérimentation aussi complète que possible sur l'action de l'hétol sur le lapin et le cobaye.

Nous empruntons les expériences qui vont suivre au docteur Richter, expériences publiées dans les Archives de Virchow (vol. 133, 1898). Elles se rapportent à des injections faites sur le lapin à doses variant entre 0^{gr},10 et 1 gram.

OBSERVATION I

I. Lapin, mort 19 jours après le commencement du traitement, 39 jours après l'infection. Pour rendre bien net l'effet de l'injection, on lui fit encore, le 18^e jour, une injection de 0^{cc},8.

Examen macroscopique. — Sur les deux poumons sont répandus de nombreux nodules miliaires; entourés d'un cercle hyperémique nettement marqué. Les deux poumons sont gorgés de sang, ils sont emphysémateux au niveau de leurs bords.

La rate est volumineuse; sans tubercules visibles à l'œil nu. Le foie, très riche en sang, contient des coccidies et des tubercules isolés. Stase sanguine dans les reins; couche corticale manifestement amoindrie; pas d'autres altérations ailleurs.

Examen microscopique. — Capillaires du poumon fortement dilatés, regorgeant de leucocytes ; on en trouve aussi en abondance dans un grand nombre de vaisseaux, surtout dans les parties centrales ; en d'autres endroits, les parois vasculaires et le tissu voisin des vaisseaux sont traversés par des masses de leucocytes.

Les tubercules se présentent surtout autour de canalicules bronchiques. Ils sont entourés de zones de leucocytes la plupart multinucléaires. On observe une immigration de leucocytes dans les tubercules mêmes, mais elle n'est pas très prononcée. Il faut encore signaler la faible richesse des foyers tuberculeux en tissus nécrosiques. Dans le tissu voisin des foyers tuberculeux, on trouve les cloisons alvéolaires traversées par de nombreux leucocytes, qui, à certains endroits, cachent presque entièrement le tissu ; les cloisons alvéolaires paraissent gonflées partiellement et fortement imbibées de liquide. A côté, tissu presque normal.

Les foyers tuberculeux contiennent de nombreux bacilles ; mais ils ne diffèrent pas essentiellement, sous ce rapport, de ceux observés chez les animaux non traités.

Il s'agit donc ici essentiellement d'une ectasie capillaire, d'une imbibition séreuse, et d'une accumulation de leucocytes autour des tubercules et dans les cloisons alvéolaires ; cette première période pourrait être désignée sous le nom de « *leucocytose du poumon* ».

OBSERVATION II

Lapin bien nourri et gras, (14 jours auparavant il a mis bas six petits vivants), le 98^e jour après l'infection, le 78^e jour après le commencement du traitement, il est tué au moyen du chloroforme.

Examen macroscopique. — Poumons remplis d'air ; emphyseme marqué au niveau des bords ; nodules d'un blanc jaunâtre

répandus, en petit nombre, sur les deux poumons. Ils font saillie au-dessus de la surface. Beaucoup d'entre eux sont entourés d'un cercle rougeâtre, ce qui donne aux poumons un aspect marbré. A la section, les poumons se montrent gorgés de suc.

La rate, très augmentée de volume, ne présente point de nodules tuberculeux ; il en est de même des reins. Tubercules isolés dans le foie.

Examen microscopique. — Il donne des résultats qui, sous de nombreux rapports, ressemblent à ceux fournis par l'examen du lapin précédent. La zone de leucocytes, qui entoure les tubercules et qui est formée de plusieurs couches (de 6 à 10) s'interrompt nettement à la périphérie ; dans le foyer tuberculeux lui-même, dans l'intérieur duquel on ne trouve pas de caséification centrale, non seulement il s'est produit une immigration très abondante de leucocytes, mais encore, en quelques endroits les capillaires tendent déjà à pénétrer dans le tubercule. Au niveau des bords du retranchement des leucocytes, on distingue déjà des cellules fusiformes de tissu conjonctif et des cellules épithéliales, parfois groupées régulièrement, en couches concentriques, d'autres fois irrégulièrement disséminées.

Ici encore les parois alvéolaires sont, en partie, traversées par des leucocytes ; elles sont gonflées, et en certains endroits on trouve, dans ces alvéoles, un exsudat pauvre en noyaux. D'autres parties sont emphysémateuses. Bacilles en nombre modéré se colorant difficilement, et laissant échapper facilement la matière colorante. Il s'est donc produit ici déjà un net englobement du tubercule. On constate aussi le commencement d'une néoplasie vasculaire ainsi que d'un envahissement du tubercule par le tissu conjonctif. Cette période pourrait être désignée sous le nom de « période de l'enkystement » et de la pneumonie interstitielle.

OBSERVATION III

Lapin, encore vigoureux et bien nourri, tué, au moyen du chloroforme, 112 jours après le commencement du traitement, la dernière injection ayant été faite 3 jours auparavant.

Examen macroscopique. — La rate et les reins sont indemnes de tubercule ; le foie en renferme quelques-uns, disséminés et ayant subi en grande partie la dégénérescence graisseuse.

Les deux poumons contiennent une quantité modérée de nodules, petits et grands, donnant l'impression de tubercules confluents ; ils ont une couleur gris jaunâtre et une certaine consistance. On y trouve des bacilles tuberculeux tout à fait isolés. Les bords du poumon sont emphysémateux. Les poumons sont d'ailleurs remplis d'air ; ils ne sont pas gorgés de sang.

Examen microscopique. — Les nodules présentent, au centre, une légère caséification, d'où l'existence de plusieurs couches de cellules épithéliales bien conservées. Les nodules sont traversés de leucocytes multinucléaires, selon toute apparence, qui ont émigré de la périphérie dans le tubercule. La zone périphérique du nodule est formée d'une couronne du jeune tissu conjonctif fibreux, encore riche en cellules, entourant de tous côtés le tubercule à la manière d'une capsule. De ce tissu partent, en pénétrant dans le tubercule, des cellules isolées, allongées, fusiformes, quelques cordons de tissu conjonctif déjà bien développé, ainsi que des capillaires. En rapport intime avec cette couche se trouve partout, à la périphérie du tubercule, le tissu pulmonaire sain. On n'a trouvé que quelques bacilles tout à fait isolés (seulement 1 à 2 dans un grand nombre de préparations) ; ils étaient dans la couche de cellules épithéliales, voisine de la couronne du tissu conjonctif.

On pourrait donner à cette période le nom de « période de l'encapsulation et de la pénétration du tissu conjonctif. »

OBSERVATION IV

Lapin dans un excellent état de nutrition, ayant beaucoup augmenté de poids, tué par le chloroforme 278 jours après le commencement du traitement, 298 jours après l'infection.

Examen macroscopique. — Rate, foie, reins sans tubercules.

Poumons remplis d'air au niveau de leurs lobes supérieurs, des deux côtés. Dans les lobes inférieurs, des deux côtés, nombreux nodules blancs, ressemblant beaucoup à des tubercules, à l'œil nu, mais se montrant, au microscope, formés d'embryons et d'œufs de parasites. Emphysème très accentué, surtout au niveau des bords. On trouve, à la section, au niveau des lobes supérieurs, des endroits qui tranchent, par leur couleur et leur consistance, sur les autres parties, ils rappellent l'induration ardoisée des processus tuberculeux de l'homme, ils sont durs au toucher, et, à la section, laissent reconnaître des nodules isolés.

Examen microscopique. — La structure du tissu pulmonaire a subi des altérations particulières. Dans le voisinage immédiat de grandes cavités, qui ne sont sans doute autre chose que des alvéoles fortement dilatés, on trouve des vacuoles moins étendues, dont les parois sont encore un peu infiltrées; leur tissu offre une forte augmentation de fibres et de cellules de tissu conjonctif, avec noyau un peu oblong. Les parois de ces vacuoles sont souvent si épaisses, qu'il ne peut être guère question d'une véritable cavité, une paroi étant immédiatement adossée à l'autre ou même la pénétrant. A côté se trouve, très étendu, un tissu pulmonaire à aspect normal. Les foyers correspondant aux anciens foyers tuberculeux ne s'observent encore que disséminés çà et là; ils représentent deux types, les uns ressemblent à ceux déjà décrits, avec un anneau épais de tissu conjonctif; le centre, dans lequel on ne distingue absolument plus de tissu

nécrotique, est occupé par des masses de leucocytes (le plus souvent uninucléaires). De la périphérie rayonnent dans le foyer de fortes trainées de tissu conjonctif, pauvres en noyaux, se ramifiant vers diverses directions, de sorte que le foyer paraît partagé en plusieurs sections ; il existe quelques rares capillaires. En d'autres endroits on trouve des foyers relativement pauvres en leucocytes, formés presque uniquement par des trainées de tissu conjonctif et semblables à d'anciennes cicatrices. Dans aucune section on n'a pu distinguer, par la coloration, aucun bacille tuberculeux.

Nous avons affaire ici manifestement à une formation de cicatrices, à un ratatinement cicatriciel, aussi bien autour des tubercules que dans les cloisons alvéolaires, de sorte que nous pourrions désigner cette période sous le nom de « *période de la cicatrisation.* »

En un mot, chez le lapin, on observe :

1° Une inflammation caractérisée par une dilatation vasculaire intense et par un apport considérable de leucocytes autour des foyers tuberculeux ;

2° L'invasion du nodule ou du follicule tuberculeux par ces mêmes leucocytes ;

3° La néoformation de tissu conjonctif enkystant la lésion et envoyant dans son intérieur de nombreux prolongements ;

4° La disparition des bacilles et concomitamment l'organisation de cette capsule et de ses travées ;

5° La cicatrisation due à l'envahissement complet des productions tuberculeuses (nodules ou follicules).

Chez l'homme, le processus de guérison par sclérose se produit de la même façon.

Bien qu'on n'ait pu suivre les divers stades de la guérison d'une manière complète, les cas soumis par Landerer à l'examen histologique permettent de l'affirmer.

Un fait nouveau qui n'avait pas pu être observé chez le lapin l'a été chez l'homme : nous voulons parler de l'encapsulation des cavernes. Il se fait tout autour de ces dernières une membrane fibreuse, résistante, qui les isole du reste du parenchyme.

Les parties nécrosées disparaissent peu à peu, rejetées par les crachats, qui deviennent de moins en moins abondants ; la partie interne de la membrane s'organise et une cavité fermée aseptique remplace, dans les cas heureux, la caverne primitive.

Cette terminaison est sans doute un fait rare ; Landerer lui-même ne se le dissimule pas. Aussi le voyons-nous préconiser le cinnamate surtout dans les tuberculoses au début. « A ceux qui sans une instruction préalable voudraient entreprendre le traitement de la tuberculose par l'acide cinnamique, je conseillerai instamment de ne choisir jamais comme premier cas une tuberculose avancée s'accompagnant de fièvre, mais seulement une tuberculose peu avancée et apyrétique. »

A ce moment en effet, l'organisme est plein de vitalité encore ; il n'a pas subi l'action destructive exercée par les toxines élaborées par les bacilles ; l'état local, siège des lésions, réagit de lui-même ; nous n'aurons à intervenir ici que comme adjuvant. Sans action sur le bacille, nous favoriserons d'une manière indirecte la destruction de l'agent virulent. Nous avons toujours la ressource d'avoir affaire à des lésions au début, très peu étendues et par conséquent facilement limitables.

L'état du malade, par sa résistance entièrement conservée, facilitera encore ce travail de défense.

Dans une autre classe de malades, l'acide cinnamique agira encore très activement : les asthmatiques, les emphysemateux, les artério-scléreux, les rhumatisants, les gouteux, les arthritiques en un mot, se trouveront bien, eux aussi, de l'usage de ce médicament. Chez tous « ces ralentis de la nutrition » comme les appelle Bouchard, il se fait, dans tous les organes, un travail de sclérose qui, livré à lui seul, enraye bien souvent

les lésions tuberculeuses ou autres. Le cinnamate de soude venant ajouter son action à cette production normale de tissu conjonctif aura des effets d'autant plus actifs.

Nous trouvons donc les indications idéales de ce traitement de la tuberculose :

1° Dans un état général relativement bon ;
2° Dans la plupart des cas de tuberculose pulmonaire au début :

3° Dans les cas de tuberculose chronique à évolution lente ;

4° Dans certains états arthritiques (goutte, rhumatisme).

En général, chez tous ces malades, nous verrons augmenter le poids du corps ; l'appétit s'améliorer ; les digestions devenir plus faciles ; à la lassitude habituelle succèdera un état de bien-être général.

Quant aux contre-indications, les avis sont un peu partagés ; pour garder un juste milieu, nous dirons qu'il n'y en a point d'une manière absolue.

Deux inconvénients principaux ont dans certains cas été signalés : 1° hémoptysie, 2° fièvre.

1° *Hémoptysie*. — Le premier effet de l'acide cinnamique est de déterminer, nous le savons, de l'inflammation aseptique autour des foyers tuberculeux. La congestion, premier stade de ce processus, se produisant chez un malade à épanchements sanguins faciles, l'exposera à un danger nouveau.

D'après Landerer, l'encapsulement des foyers n'est suffisant que (de) la sixième à la huitième semaine ; c'est donc pendant deux mois qu'il faudra surveiller les crachats du malade, prêt à interrompre la médication cinnamique à la première apparition de sang dans les crachats.

Pour obvier à ces inconvénients, Landerer conseille de n'employer que des doses faibles durant toute cette période de début.

Nous devons dire, cependant, que, d'après notre observation, pareil fait ne s'est pas produit chez la malade de la salle Bichat.

Elle avait eu, avant son entrée à l'hôpital, deux hémoptysies ; une seule fois durant tout le cours du traitement nous avons observé quelques stries sanguines dans les crachats. Le traitement n'a pas été interrompu et l'état général de la malade a continué à s'améliorer.

Ewald, de Berlin (Congrès de Naples, 1900), prétend, au contraire, que ce médicament introduit dans les veines jusqu'à la dose de 15 milligrammes par jour déterminera à cette dose seule la production de crachats sanguinolents. Cette dose, employée par Ewald, nous paraît un peu forte ; ne permettrait-elle pas de dire que les accidents observés résultent plutôt d'un léger abus du médicament que du médicament lui-même.

2° *Fièvre*. — L'état de fièvre dans lequel peut se trouver le tuberculeux est, lui aussi, sujet à controverse ; tandis que Landerer a observé une diminution de la température, après injection de cinnamate de soude chez les sujets fébricitants, Mann voit (dans cet état) une contradiction absolue ; c'est ainsi que Landerer traite par le cinnamate même les malades atteints de fièvre intense en employant, toutefois, des doses faibles, un milligramme tout au plus ; d'ailleurs il distingue chez les tuberculeux deux sortes de fièvre, « une fièvre tuberculeuse pure » et une « fièvre septique ». La première disparaît insensiblement sous l'influence du traitement par l'acide cinnamique, tandis que la seconde, déterminée par des associations microbiennes, n'en est nullement modifiée. Leur différenciation, très difficile à établir cliniquement dans la plupart des cas, nous permet donc d'essayer toujours le cinnamate, ne serait-ce que comme pierre de touche. Suivant les indications fournies, on continuerait ou non.

OBSERVATION I (inédite)

(Recueillie dans le service de M. le professeur Carrieu, avec le concours de M. Orsseaud, interne.)

Tuberculose pulmonaire. — Induration du sommet gauche.

P... Théodore, 34 ans, entre le 8 novembre 1899, service du professeur Carrieu, salle Combal, n° 19.

Antécédents héréditaires. — Sans intérêt.

Antécédents personnels. — Le malade tousse depuis vingt ans environ et s'enrhumait régulièrement tous les hivers. Quelques crachats blanchâtres et aérés étaient rejetés à la fin de chaque quinte de toux. Il avoue deux hémoptysies. Depuis un mois, lassitude générale croissant de jour en jour. Toux plus fréquente; quelques crachats sanguinolents, expectorations purulentes; quelques douleurs abdominales; sueurs nocturnes; amaigrissement très notable; appétit diminué; digestion pénible.

État actuel. — Homme amaigri, pâle. Poitrine en carène, côtes saillantes. Poids : 46 kilos.

Poumon gauche. — En avant au sommet : matité, vibrations exagérées. Respiration soufflante; inspiration rude avec de nombreux râles humides. Expiration prolongée. Un peu plus bas : obscurité et frottements; un peu de pectoriloquie.

En arrière : matité très prononcée dans tout le sommet gauche. Vibrations exagérées. Respiration soufflante; expiration prolongée au sommet. Ici encore, de nombreux râles humides se font entendre aux deux temps de la respiration. Obscurité de la respiration de plus en plus grande au fur et à mesure qu'on s'abaisse; complète à la base. Nombreux frottements pleuraux à la base, douleur à la pression.

Crachats muco-purulents renfermant de nombreux bacilles de Koch.

Poumon droit. — Dans toute la hauteur du poumon, nombreux râles de bronchite.

Cœur. — Bruits de systole et de diastole normaux. Pas de bruits anormaux.

Température : 10 novembre soir, 36°8.

— 11 novembre matin, 36°3.

11 novembre. — Mêmes signes à la percussion et à l'auscultation. Crachats : 20 grammes. On essaie le cinnamate de soude en solution aqueuse. 0 gr. 01 centigramme de cinnamate pour 10 centimètres cubes d'eau distillée. On injecte dans le tissu cellulaire sous-cutané 1½ centimètre cube, c'est-à-dire 0,001½ milligramme de cinnamate.

Température : le matin, 36°3 ; le soir, 36°9.

12 novembre. — L'injection n'a produit aucune fièvre. Le malade n'éprouve qu'une légère douleur très supportable au point où a été faite l'injection.

Température : le matin, 36°2, le soir, 36°9.

14 novembre. — Nouvelle injection à 0,001 milligramme. A partir de ce moment, une injection sous-cutanée est faite tous les deux jours.

Du 14 novembre au 25 novembre, la température oscille entre 36°2 et 36°8.

25. Le malade se trouve beaucoup mieux. Poids : 46 k. 500 gr.

Il tousse et crache moins (crachats : 10 grammes seulement). Jamais il n'a présenté d'élévation de température à la suite de l'injection.

Temp.: le matin, 36°2 ; le soir, 36°7.

On augmente insensiblement la dose d'hétol. A partir du 25 novembre, tous les deux jours, injection de 0 gr. 015 milligr.

Du 25 novembre au 1^{er} décembre, température : maximum 37°2 ; minimum, 36°1.

Le 1^{er} décembre nouvelle augmentation.

On injecte 0,020 milligr. d'hétol.

Temp.: le matin, 35°1 ; le soir, 37°2.

Cette élévation de température, la plus sensible que nous ayons observée depuis l'entrée du malade, a-t-elle été déterminée par la dose un peu plus forte de cinnamate ?

Le malade n'a pas accusé de phénomènes spéciaux. Pas d'agitation, pas de céphalalgie, pas de troubles gastro-intestinaux. Du côté du cœur, pas d'accélération.

Rien, en un mot, qui puisse faire croire à une intoxication.

2 décembre. — La température tombe, du reste : 36°2 le matin ; 37°1 le soir.

3. Nouvelle injection de 0 gr. 020 milligr.

Temp. : 36°3 le matin ; 36°6 le soir.

Du 3 au 6 décembre. — Pas d'injections.

Température oscille entre : 37°1 maximum ; 36°1 minimum.

6. Nouvelle injection de 0 gr. 020 milligr.

Temp. : 36°1 le matin ; 36°9 le soir.

Poids : 46 kil. 500 gr.

Au sommet gauche, matité ; vibrations un peu moins bien perçues que précédemment. Respiration soufflante, à timbre un peu dur ; expiration prolongée. Quelques craquements secs. Toux moins fréquente. Crachats peu abondants, muco-purulents. Rien au poumon droit. Cœur normal.

Le malade a bon appétit ; ses digestions sont faciles. Urines normales.

Les injections sont faites tous les deux jours à dose croissante.

Le 7. Temp. : 36°2 matin ; 36°8 soir.

Le 8. Temp. : 36°3 matin ; 36°9 soir.

Le 9. Temp. : 36°8 matin ; 36°9 soir.

Le 10. Temp. : 36°1 matin ; 36°8 soir.

Le 11. Temp. : 36°4 matin ; 37°1 soir.

Le 12 décembre de 0 gr. 020 milligr. on passe à 0 gr. 030 milligrammes, et une nouvelle ascension thermique signale ce changement de dose.

Temp. : 37° matin ; 37°4 soir.

Rien dans l'état général du malade ne trahit cette ascension et, malgré les doses de 0 gr. 030 milligr. répétées tous les deux jours, on ne note aucun signe particulier.

La température tombe le lendemain, 13 décembre : 36° matin; 37° soir, et, à partir de ce moment, elle oscille entre 36°2 et 37°.

22 mars. — Quelques filets de sang apparaissent dans les crachats légèrement striés. Ces derniers ont, en outre, changé d'aspect. Ils sont pseudo-membraneux. *Ces fausses membranes allongées en forme de cylindres moulés sur les canaux bronchiques sont, après examen au microscope, reconnues formées de globules blancs très nombreux enrobés dans un léger exsudat fibrineux (caséum alvéolaire et bronchique).*

Percussion. — En avant, sommet gauche, matité; respiration rude, soufflante. Vibrations un peu moins bien perçues qu'à droite. A l'inspiration et à l'expiration, nombreux râles secs, fins. Pas de craquements humides. En arrière, mêmes signes au sommet. Frottements plus accusés à la base gauche.

Il semble donc qu'à l'induration première avec points de ramollissements (indication fournie par les crachats purulents) s'est substituée au sommet une plaque d'induration avec tendance très accusée à la sclérose et avec diminution notable dans le travail de dégénérescence caséreuse.

Les frottements plus nets de la base semblent montrer qu'il s'est produit là aussi une transformation fibreuse plus intense; la pleurite primitive a évolué sans épanchements et a abouti à un épaissement très sensible de la plèvre.

28 mars, on suspend le cinnamate.

La percussion et l'auscultation dénotent les mêmes signes que le 22.

Le malade sort.

OBSERVATION II (Inédite).

Recueillie dans le service de M. le professeur Carrieu
avec le concours de M. Orsseaud, interne.

Bronchite grippale chez une bacillaire à la période d'infiltration.

Aline F, 18 ans, employée de magasin, entrée le 28 mars dans le service de M. le professeur Carrieu, salle Bichat, n° 23.

Antécédents héréditaires. — Mère morte bacillaire.

Antécédents personnels. — Cette malade a eu, il y a six ans, une bronchite (?) avec hémoptysies. En janvier 1900, elle contracte la grippe, à forme pulmonaire, très probablement ; elle toussait et crachait, et, en outre, elle eut à ce moment une nouvelle hémoptysie.

Entrée le 28, elle se présente à nous avec un faciès légèrement bouffi, un peu pâle; on ne note pas d'amaigrissement bien sensible.

La percussion dénote une zone de matité très nette sous la clavicule droite.

A l'auscultation, au sommet droit et en avant, respiration rude, soufflante. A l'inspiration, nombreux râles humides. Expiration prolongée, sous-crépitaux fins à la toux.

A gauche, - respiration supplémentaire.

En arrière, submatité du sommet et de la base droite.

29 mars — Mêmes signes que précédemment à l'auscultation. Crachats muco-purulents avec quelques stries sanguines.

L'état lymphatique de cette malade fait rejeter l'emploi du cacodylate de soude.

On prescrit :

Suc musculaire. 500 gram.

Glycérophosphate de chaux. 2 gram.

Un lavement avec créosote. 20 gouttes

lait. 300 gram.

Du 28 mars au 10 avril, la température oscille entre 37° et 37°,5.

Le 2 avril, examen des crachats, nombreux bacilles.

Le 11 avril, augmentation de la toux et de l'expectoration. La malade n'a pas dormi la nuit précédente et a craché un bouchon muco-purulent de consistance demi-solide, du volume d'un petit pois, contenu d'une cavernule probablement.

L'auscultation ne révèle rien de particulier à gauche. A droite, des crépitants fins, plus nombreux en avant et en arrière.

On ordonne :

Une potion calmante avec

Eau de laurier-cerise. 10 gram.

Sirop de tolu. 30 »

Sirop de polygala. 30 »

Sirop de codéine. 30 »

On continue le même régime alimentaire et médicamenteux.

2 mai, mêmes phénomènes pulmonaires que précédemment. On fait alors une injection de 0,001 milligram. de cinnamate de soude. Un peu d'agitation le soir ; quelques filets de sang dans les crachats.

Temp. au-dessous de 37°.

4 mai — Examen de la malade : matité au sommet droit, expiration soufflante et prolongée avec de nombreux craquements humides à l'expiration. En arrière, matité au sommet et à la base. Craquements au sommet droit, frottements à la base droite.

Nouvelle injection de 0,001 milligram. de cinnamate de soude, répétée tous les deux jours en augmentant progressivement de doses jusqu'à 0^{gr},020.

12 mai, examen des crachats, pas de bacilles.

16 mai. Submatité sous la clavicule droite. Respiration en crans. Expiration prolongée. Toujours de nombreux râles humides. La malade sort dans cet état le 20 mai.

Du 4 au 20 mai, température prise tous les jours. Temp. maximum, 37°,4 ; minimum, 36°,5.

Habitant Montpellier, la malade venait régulièrement se faire faire des injections tous les deux jours.

Voici le résultat de notre examen du 29 mai et du 13 juin :

29 mai : Etat général bon. La malade vaque à ses occupations sans grande fatigue. Toux et expectoration bien diminuées.

A gauche, rien de particulier.

En avant et à droite, submatité à la percussion. Respiration rude, par crans ; expiration prolongée, quelques sous-crépitations à la toux ; en arrière : matité du sommet droit et de la base. Quelques craquements au sommet droit à l'inspiration et à l'expiration ; plus profondément quelques râles humides.

Le 13 juin. Persistance des mêmes signes. Etat général toujours bon, la malade, employée dans un grand magasin, remplit facilement ses fonctions. Jamais elle n'a eu de sensation de fièvre ni de troubles gastro-intestinaux, la température prise par nous pendant ses visites ne nous a point révélé d'ascension thermique.

OBSERVATION III (empruntée à M. Landerer)

Fabricant, âgé de 37 ans.

Malade soignée à Kraehenbad (Forêt Noire).

1° Du 27 juillet jusqu'au 18 septembre 1897 ; 2° du 15 novembre 1897 au 11 février 1898 ; père et mère morts de phtisie, a eu trois pneumonies, a toussé beaucoup autrefois avec expectoration modérée, malade depuis 1897 est sérieusement malade depuis le mois de février 1897, faiblesse très marquée, à cette époque les hémoptysies se sont répétées plus fréquemment ; la première date de 10 ans, sueurs nocturnes depuis peu de temps. Il a pris 600 capsules de créosote, qui ont donné lieu à un embarras gastrique très intense. Tout récemment il a

eu de fréquentes hémorragies, plus ou moins abondantes, qui survenaient dès qu'il avait parlé un peu longtemps.

Etat actuel : Constitution délicate, état de la nutrition faible. A droite et en avant, jusqu'au bord inférieur de la 3^e côte, à droite et en arrière, jusqu'à la 7^e apophyse épineuse, matité; à droite et en avant, nombreux râles humides, la plupart à petites bulles, jusqu'au bord inférieur de la 4^e côte; à droite et en arrière, très nombreux râles humides.

A gauche et en avant, dans la fosse sus-claviculaire, légère matité, avec quelques petits râles humides. A gauche et en arrière dans la fosse sus-épineuse, légère matité, respiration saccadée. De l'épine de l'omoplate, en descendant jusqu'à l'extrémité de cet os, râles humides à petites bulles. Mouvement respiratoire, pouls, température, comme à l'état normal.

Le poumon droit reste en arrière, paroi postérieure du larynx épaissie, cordes vocales intactes, très nombreux bacilles tuberculeux, les crachats contiennent le plus souvent du sang.

30 janvier. — A droite et en avant, à droite et en arrière, les bruits sont presque partout devenus secs. Ils ne s'étendent que jusqu'à la deuxième côte, et, à droite et en arrière, jusqu'à la cinquième apophyse épineuse. A gauche et en avant, jusqu'à la deuxième côte; à gauche et en arrière, seulement dans la fosse sus-épineuse, on ne perçoit que quelques craquements secs. Toux et expectoration notablement diminuées. Dans le larynx, rien d'anormal; la voix, auparavant un peu rauque, est entièrement libre. On ne trouve dans les crachats que quelques stries sanguines venant du nez et du pharynx.

A la sortie. — A droite et en avant, matité plus accentuée; on ne perçoit plus, au niveau de la deuxième côte, qu'un craquement sec entre six mouvements respiratoires; dans la fosse sus-épineuse droite, dans le voisinage de la colonne vertébrale, un seul râle sec. A gauche et en avant, ainsi qu'à gauche et en arrière, pas de bruits anormaux. Expectoration réduite au minimum

(seulement le matin). Sur cinq préparations examinées, une seule a présenté deux bacilles.

On ne trouve plus de sang dans les crachats.

Augmentation de poids : 3 livres 1½.

Le malade sort pour raisons d'affaires contre l'avis du médecin.

Un nouvel examen, pratiqué en mai 1898, a permis de constater un bien-être complet et une parfaite aptitude au travail. Matité dans le même état; point de bruits anormaux. Les crachats n'ont pas été examinés.

CONCLUSIONS

1° L'acide cinnamique, ou mieux le cinnamate de soude, n'est pas un spécifique de la tuberculose.

2° La supériorité sur les médicaments employés jusqu'à nos jours est due :

1° A son innocuité presque complète à dose médicamenteuse.

2° A son pouvoir chimiotaxique sur les globules blancs.

3° Aux phénomènes de réaction inflammatoire qu'il détermine exclusivement au niveau des lésions tuberculeuses et qui aboutissent à l'enkystement et à la cicatrisation de ces dernières.

4° A son mode d'emploi facile (Injections sous cutanées.)

BIBLIOGRAPHIE

- LANDERER. — Le traitement de la tuberculose et la cicatrisation des processus tuberculeux.
- ARLOING. — Académie des sciences, 31 mai 1898. Compte rendu.
- BURLUREAU. — Bull. de thérapeutique, janvier 1899.
- MANQUAT. — Traité de thérapeutique.
- GERMAIN SÉE. — Phtisie bacillaire des poumons, Paris, 1884.
- LANDERER. — Münchener medicinische Wochenschrift, 1888.
- LANDOUZY. — Étude sur les injections des sérums et toxines.
- MANN. — Médecine infantile, fév. 1900.
- RICHTER. — Expériences de l'hétol sur le lapin. Archiv. de Virchow, vol. 133, 1898.
- EWALD (de Berlin). — Congrès de Naples, 1900.
- BARD. — Congrès de Montpellier, 1898.
- ARDIN-DELTEIL et CARRIEU. — Injection de sérum artificiel chez les tuberculeux. IV^e Congrès français de médecine.
- PAVILLARD. — De la leucocytose dans la tuberculose. Th. Paris.
- GAUTHIER. — Emploi thérapeutique de l'acide cacodylique et de ses dérivés. Bulletin d'Acad. de médecine du 5 juin 1899.

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 20 juillet 1900.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
A. BENOIST.

Vu
Montpellier, le 20 juillet 1900
Pour le Doyen, l'Assesseur,
D^r HAMELIN.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.
